

Epilepsie: (Hydroxy)Chloroquine

414

Afkorting: omschrijving afkorting

Datum literatuursearch: 20-09-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken.

De huidige bewaking van (hydroxy)chloroquine bij CI epilepsie is voornamelijk gebaseerd op de informatie in de SPC, een aantal case-reports en een verouderd malariaprofylaxe bulletin van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (LCR). In de systematische review van Pati et al. (2020) wordt geen substantieel bewijs aangetoond dat suggereert dat deze medicijnen het risico op aanvallen kunnen verhogen.¹ Een kanttekening hierbij is wel dat er case-reports zijn geïnccludeerd die aanvallen beschrijven bij epilepsiepatiënten na gebruik van (hydroxy)chloroquine. In de andere patiënten zonder epilepsie is er geen significant verhoogd risico op aanvallen gezien. In de case-report van Kadono et al. (2020) leidt het gebruik van hydroxychloroquine bij een epilepsiepatiënt niet tot convulsies.² De case-report van Atakla et al. (2020) beschrijft herhaling van epileptische aanvallen na de start van chloroquine. Echter, deze patiënt vertoonde bij opname alvorens de start van chloroquine al epileptische aanvallen. Het is onduidelijk wat het effect van chloroquine op de aanvallen was.³

Gezien het beschikbare bewijs enkel gebaseerd is op case-reports en er geen significant bewijs is dat deze middelen het risico op epileptische aanvallen verhogen, is er geen reden om (hydroxy)chloroquine te bewaken voor CI epilepsie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De huidige bewaking is deels gebaseerd op het malariaprofylaxe bulletin van het LCR uit 2015 waarin de contra-indicatie epilepsie opgenomen bij gebruik van chloroquine. Echter de actuele Malaria chemoprofylaxe folder van het LCR uit 2021 benoemt deze contra-indicatie niet.

De geïnccludeerde case-reports in dit rapport betreffen veelal COVID-19-patiënten. Gezien er nog veel onbekend is over COVID-19, zouden epileptische aanvallen ook een uiting kunnen zijn van de ziekte COVID-19 in het CZS.

Mechanisme

Het is onbekend hoe (hydroxy)chloroquine pro-convulsief werkt. Er wordt verondersteld dat deze middelen een pro-convulsief effect uitoefenen door GABAerge neurotransmissie te remmen. Hierdoor neemt de kans op een epileptische aanval toe.⁴

Literatuurlijst

- [1] Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;165:106399.
- [2] Kadono Y, Nakamura Y, Ogawa Y, et al. A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. *Seizure.* 2020;80:53-55.
- [3] Atakla HG, Noudohounsi ACWH, Barry LF, et al. COVID-19 infection in known epileptic and non-epileptic children: what is the place of chloroquine sulfate? (a case report). *Pan Afr Med J.* 2020;37:177. Published 2020 Oct 22.
- [4] Hassanipour M, Shirzadian A, Boojar MM, et al. Possible involvement of nitrgergic and opioidergic systems in the modulatory effect of acute chloroquine treatment on pentylenetetrazol induced convulsions in mice. *Brain Res Bull.* 2016;121:124-130.

PICO

P(atient)	Patiënt met epilepsie
I(ntervention)	(Hydroxy)Chloroquine
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Optreden van epileptische aanvallen

Zoektermen:

Dit is een herziening van een rapport uit 2005. Er is daarom gezocht vanaf 2005. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

PUBMED:

("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh]) AND ("Hydroxychloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[Mesh])
Filters: Human, English, vanaf 2005.

EMBASE:

Epilepsy AND hydroxychloroquine AND chloroquine AND placebo

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van (hydroxy)chloroquine vergeleken tussen patiënten met en zonder epilepsie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. <i>Epilepsy Res.</i> 2020;165:106399. Systematische review	Resultaten In deze systematische review zijn 31 onderzoeken beoordeeld op het risico op epileptische aanvallen bij het gebruik van chloroquine of hydroxychloroquine tegen COVID-19 bij patiënten met en zonder epilepsie. - Chloroquine: Drie casestudies documenteerden epileptische aanvallen na profylaxe met chloroquine (300-400 mg/dag) bij personen met epilepsie. - Hydroxychloroquine: Een jonge vrouw met een voorgeschiedenis van focale epilepsie en lupus kreeg voor het eerst een tonisch-clonische aanval na twee weken inname van therapeutisch hydroxychloroquine 200 mg/dag (5 mg/kg). Medicijnen tegen epilepsie waren onveranderd en laboratoriumonderzoek sloot acute exacerbatie van lupus uit. Na stopzetting van hydroxychloroquine had ze tijdens de follow-up geen tonisch-klonische aanvallen meer, hoewel de focale aanvallen aanhielden. Opmerkingen auteurs - Hoewel de bijsluiter een verhoogd risico op een epileptisch aanval vermeldt, benadrukt deze systematische review dat een dergelijke verklaring niet wordt ondersteund door klinische studies, slechts enkel door casusrapporten en casusreeksen. - Er is geen substantieel bewijs dat suggereert dat deze medicijnen het risico op aanvallen kunnen verhogen. Opmerkingen SHB - Een kanttekening hierbij is wel dat in deze systematische review enkel 3 case-reports opgenomen zijn die patiënten met epilepsie hebben beschreven (2 case-reports met chloroquine en 1 case-report met hydroxychloroquine).
Atakla HG, Noudohounsi ACWH, Barry LF, et al. COVID-19 infection in known epileptic and non-epileptic children: what is the place of chloroquine sulfate? (a case	Resultaten Case-series van 3 kinderen, waarvan 1 bekend is met epilepsie. Casus 1 Een 14-jarige patiënt met epilepsie werd opgenomen vanwege bewustzijnsverlies en terugkerende tonisch-clonische aanvallen.

report). Pan Afr Med J. 2020;37:177. Published 2020 Oct 22. Case-report	- De patiënt testte later positief op COVID-19, waarna chloroquinesulfaat 500 mg/dag is gestart. - Epileptische aanvallen bleven aanhouden. - Chloroquine werd later stopgezet op aanbeveling en de aanvallen verdwenen. Casus 2 - Een 11-jarige patiënt zonder epilepsie was opgenomen vanwege COVID-19 klachten. - Behandeling met chloroquinesulfaat 500mg/dag en azitromycine 250 mg/dag werd gestart. - Na 1 week behandeling treedt bewustzijnsverlies op met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval, lateraal bijten op de tong, hyperspeekselvloed en urineverlies. - De behandeling met chloroquine is gestaakt en na de tweede aanval is levetiracetam 500 mg/dag gestart. Casus 3 - Een 16-jarige patiënt zonder epilepsie werd opgenomen vanwege COVID-19. - Patiënt was asymptomatisch bij opname. - De behandeling bestond uit chloroquinesulfaat 500 mg/dag, azitromycine 250 mg/dag. - Na 4 dagen behandeling trad bewustzijnsverlies op met clonische aanvallen van de rechter hemicorps. - De diagnose epilepsie werd gesteld, waarna de behandeling met chloroquinesulfaat werd gestaakt. - Levetiracetam 500 mg/dag werd ingesteld na een herhaalde aanval binnen 48 uur na stopzetting van chloroquine. - Daarna bleven aanvallen uit. Opmerkingen auteurs - Epileptische aanvallen zijn niet gemeld als een directe manifestatie van SARS-CoV-2-infectie. - Er moet ook worden opgemerkt dat 89,05% van de kinderen die hetzelfde medicijn kregen, geen aanval had tijdens de gehele ziekenhuisopname. Opmerkingen SHB - De patiënt met epilepsie had al voorafgaand aan de behandeling met chloroquine epileptische aanvallen. Mogelijk zijn er andere onderliggende redenen voor het optreden van de epileptische aanvallen, waardoor het effect van chloroquine op de epileptische aanvallen onduidelijk is. - Er is slechts 1 patiënt geïnccludeerd die al epilepsie had.
Kadono Y, Nakamura Y, Ogawa Y, et al. A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. Seizure. 2020;80:53-55. Case-report	Resultaten Een 44-jarige man bekend met epilepsie werd opgenomen wegens intermitterende spiertrekking in de linkerhand en in het gezicht. - De anti-epileptische en antistollingstherapieën werden verhoogd naar 2000 mg/dag levetiracetam en 3,5 mg/dag warfarine. - De patiënt testte positief voor COVID-19. - Behandeling met hydroxychloroquine (600 mg/dag voor de eerste dag, 400 mg/dag gedurende negen dagen) samen met azitromycine (500 mg/dag voor de eerste dag, 250 mg/dag voor vier dagen) en ciclesonide 400 g/dag werd gestart. - Na het begin van de behandeling verbeterden de klinische toestand van de patiënt, waarbij de koorts in vier dagen verdween en de huidflap met de dag zakte.

	- De behandeling voorkwam herhaling van een aanval. Opmerkingen auteurs - Een COVID-19-infectie kan mogelijk hersenoedeem ontwikkelen en kan leiden tot een aanval bij patiënten met symptomatische epilepsie na een beroerte. Opmerkingen SHB - De behandeling met hydroxychloroquine lokte bij deze epilepsiepatiënt geen epileptische aanvallen uit. - De patient gebruikte ook een hoge dosis anti-epilepticum die een aanval mogelijk heeft voorkomen.
Malcangi G, Fraticelli P, Palmieri C, Cappelli M, Danieli MG. Hydroxychloroquine-induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2000;20(1):31-33 Case-report	SLE (systemische lupus erythematosus) patiënte (complexe partiële epilepsie in anamnese) krijgt gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen 2 weken na aanvang van hydroxychloroquine (5 mg/kg/dag, indicatie: poly-artitis). 15% van de reuma of SLE patiënten met chloroquine hebben last van bijwerkingen, er zijn echter geen meldingen van convulsies.
Heeringa M et al. Convulsies tijdens profylactisch gebruik van mefloquine. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2477-80. Case-report	n=6. Chloroquine is ook in verband gebracht met het optreden van convulsies. Chloroquine remt de activiteit van glutamaat-dehydrogenase, waardoor de GABA productie vermindert. Verminderde GABA-erge inhibitie kan de convulsiedrempel verlagen

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Vastgestelde richtlijnen Epilepsie. 17-06-2020	Er zijn geen gegevens opgenomen over het gebruik van (hydroxy)chloroquine bij epilepsie.
RIVM. Malaria Richtlijn. 28-09-2017.	Er zijn geen gegevens opgenomen over het optreden van epileptische aanvallen bij het gebruik van (hydroxy)chloroquine.
LCR Reizigersinformatie Malaria. 2021	Er wordt geen melding gemaakt over contra-indicatie epilepsie bij het gebruik van chloroquine.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC A-CQ® (chloroquine). 19-10-2018	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Overige</i> Voorzichtigheid is geboden bij een verleden van epilepsie (omdat convulsies zijn gemeld).
SPC Plaquenil® (hydroxychloroquine). 10-04-2021 *	Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Hydroxychloroquine kan de gevoeligheid voor epileptische aanvallen verhogen. Gelijktijdig gebruik van hydroxychloroquine en anti-malaria middelen die eveneens de gevoeligheid verhogen, kunnen leiden tot convulsies. De werkzaamheid van anti-epileptica kan worden beïnvloed als deze gelijktijdig met hydroxychloroquine worden toegediend.

* SPC Hydroxychloroquine Centrafarm (31-08-2021); SPC Hydroxychloroquine Teva (18-06-2021); SPC Hydroxychloroquine Focus Care (14-01-2021).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	7-04-2022